心理科学进展 2020, Vol. 28, No. 2, 240–251
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2020.00240

行为干预情绪记忆再巩固：从实验室到临床转化*

陈 伟[1,2,3] 李俊娇[4] 林小裔[1] 张晓霞[1] 郑希付[1,2,3]

([1]华南师范大学心理学院；[2]华南师范大学心理应用研究中心，广州 510631)
([3]广东省心理健康与认知科学重点实验室，广州 510631)
([4]广东第二师范学院教师教育学院，广州 510303)

摘 要 重新激活已经储存的记忆会重返暂时不稳定的状态，需要经历重新稳定，称为记忆再巩固。在这期间可以通过多种行为手段破坏、强化或更新原始记忆痕迹，这为开发一种革命性的情绪记忆障碍治疗方法开辟了道路。然而，即使在简单的实验模型中引发记忆再巩固的条件也是复杂的，这给临床转化带来了困难与挑战。未来研究可以设置更具生态效应的基础模型，寻求引发以及干预再巩固的最佳方式，从神经生理、细胞分子层面进一步深化其内在机理研究。

关键词 记忆再巩固；行为干预；情绪记忆；转化科学
分类号 B845

记忆是一位带有太多偏见和情绪的编辑，他常自作主张地留下他喜欢的东西。

——彼得·梅尔《重返普罗旺斯》

伴随强烈情绪的记忆往往比较难遗忘，这并不是一个大问题(Hamann, 2001)。但是某些特定的情绪记忆，例如对创伤性事件反复的、非自愿的和侵入性的痛苦记忆，却是多种精神障碍疾病的主要症状表现，包括焦虑障碍(Anxiety Disorders)、创伤及应激相关障碍(Trauma- and Stressor-Related Disorders)、物质相关及成瘾障碍(Substance-Related and Addictive Disorders)等(American Psychiatric Association, The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, 2013)。如果有可能通过服用一种药物或者使用一种简单的干预方案来减轻这些不良记忆所带来的情绪症状，从而帮助我们永久的忘记这些记忆，那对患者来说是最大的福音。记忆再巩固理论认为，先前巩固的记忆在重新激活后会恢复到暂时不稳定的状态，需要重新稳定的过程。在不稳定时期记忆痕迹很容易被修改，这提供了一个潜在的治疗机会来削弱、更新或增强记忆(Misanin, Miller, & Lewis, 1968; Nader, Schafe, & Le Doux, 2000a)。这项基础研究促进了新型治疗技术的早期发展，由于记忆本身的动态性与人类精神障碍疾病的复杂性，直接将其应用于人类临床治疗并非易事。本文回顾了关于记忆再巩固的基础研究，重点放在对恐惧、物质成瘾等情绪记忆再巩固的行为干预模型上。其次还回顾了少数先锋者进行的临床应用探索，这些研究试图将行为干预记忆再巩固应用于情绪障碍的治疗，但结果喜忧参半。最后我们讨论在基础研究向临床治疗转化中行为干预记忆再巩固所面临的挑战，再结合基础研究现状，提出未来研究可以关注的几个方向。

1 情绪记忆及记忆再巩固理论

伴随情绪的记忆很难遗忘，因为经历负性事件后所产生的情绪记忆可以帮助我们在未来处理类似情况，这是生物进化的结果。然而，情绪记忆

收稿日期：2019-05-12
* 国家自然科学基金项目(31771218, 31970996)，华南师范大学研究生创新计划项目(2018WKXM004)，幸福广州心理服务与辅导基地资助。
通信作者：郑希付, E-mail: zhengxf@scnu.edu.cn

的某些方面也有可能成为心理障碍的基础，尤其是不受意识控制自动提取出来的情绪记忆——侵入性记忆(Intrusive memories) (Holmes & Mathews, 2010)。而记忆再巩固作为生物的自适应行为，可以为适应不良记忆(maladaptive memories)的消退提供启示。

1.1　情绪记忆与相关精神障碍疾病

侵入性记忆表现为对过往的情感事件的无意识提取，在各种心理障碍疾病的发展和维持中发挥着关键性作用(Ehlers & Clark, 2000)。侵入性的情绪记忆在不同的疾病中会有不同的症状表现形式：创伤后应激障碍(Posttraumatic Stress Disorder, PTSD)患者会在接触内在或外在线索时在脑海里重现创伤事件片段；特定恐怖症(Specific Phobia)患者对于特定的事物或情况(例如飞行、蜘蛛、蛇等)会触发立即的害怕和焦虑，引发回避行为和痛苦体验；物质成瘾障碍患者(酒精、海洛因、尼古丁等)的侵入性情绪记忆主要体现在一定程度的生理戒断后重新接触该物质或相关线索引发的强烈欲望与情绪体验，导致复吸行为。这些情绪性记忆都具有共同的特点：不受主观意识控制以及难以消除(Berntsen & Rubin, 2002)。临床治疗的重点主要是放在侵入性的情绪记忆上，治疗的目标在于消除不受意识控制的侵入性记忆(包含陈述性记忆和非陈述记忆)，保留对创伤性事件的陈述性记忆，因为在司法或者其他方面可能需要人们去回忆或提供证词(Visser, Lau-Zhu, Henson, & Holmes, 2018)。

目前临床上常用于治疗情绪记忆相关疾病的方法有认知行为疗法(cognitive behavioural therapy)、主要针对 PTSD 的眼动脱敏与再加工疗法(eye movement desensitization and reprocessing, EMDR)、暴露疗法(exposure therapy)和药物治疗等(Bisson et al., 2007; Treanor, Brown, Rissman, & Craske, 2017)。无论是心理学还是药理学的治疗方法，都存在症状复发的现象。研究者认为这是因为目前的治疗方法并不是针对原始记忆痕迹(memory trace/engram)进行消退，而是产生了一种新的抑制性的记忆痕迹或者只是暂时的干扰原始记忆的表达(Bouton, 2000)。所以，理论上针对原始记忆痕迹进行消退的治疗方法是最有效的，如果能将相关精神障碍疾病的原始情绪记忆清除，就可能阻止其他症状的发生，达到治愈的效果。自本世纪以来，越来越多的文献表明，改变潜在的原始记忆痕迹是可行的，利用记忆的可塑性可以修改相关精神障碍疾病的原始记忆痕迹，这吸引了许多基础和临床科学家的关注(Elsey & Kindt, 2017; Elsey, van Ast, & Kindt, 2018)。

1.2　记忆再巩固理论及其边界条件

传统的记忆固化理论(perseveration consolidation theory)认为记忆编码后形成相对不稳定的短时记忆(short-term memory)，需要通过巩固进入更稳定的长时记忆(long-term memory)，一旦得到巩固记忆基本就固定下来了(McGaugh, 2000)。然而研究发现，即使已经巩固的记忆也不是一成不变的，在一定条件下，记忆的重新激活会使原始记忆痕迹去稳定(destabilization)，再次处于不稳定的可塑状态，直到重新稳定(restabilization)，这一过程称为记忆再巩固(reconsolidation) (Milton et al., 2013; Misanin et al., 1968; Nader et al., 2000a)。其中去稳定涉及蛋白质的降解，重新稳定涉及蛋白质的合成，可以通过茴香霉素(anisomycin)等蛋白质合成抑制剂或心得安(propranolol)等β受体拮抗剂直接或间接阻断蛋白质合成，从而阻止记忆再巩固(Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009; Nader, Schafe, & Le Doux, 2000b)。除了药物干预，重新激活的记忆也容易受到非药物的行为干预，例如，暴露于干扰物刺激或新信息(Agren, 2014; Robertson, 2012)。相关认知神经科学方面的研究表明，杏仁核、前额叶和海马在情绪记忆再巩固过程中起重要作用(曹杨婧文 等, 2019; Elsey & Kindt, 2017)。

然而，并不是只要提取记忆就会变得不稳定(存在原始记忆受外界无关刺激干扰的风险)，只有大脑认为有必要更新记忆时再巩固才会发生(Lee, 2009; Schiller & Phelps, 2011)。因此，记忆再巩固需要满足一定的条件，通常称为“边界条件”(Boundary conditions)，其中包括记忆相关因素(memory-related factors)与再激活相关因素(reactivation-related factors) (Meir Drexler & Wolf, 2018; Monfils & Holmes, 2018)。记忆相关因素包括记忆类型、记忆年龄和记忆强度等，如远期记忆相比近期记忆较难去稳定(胡静初 等, 2019)。再激活相关因素指的是影响记忆去稳定程度的不同条件，这些条件也会根据记忆相关因素的改变而改变。记忆再激活程度不同会导致不同的结果，

程度从小到大分别导致仅提取(记忆的表达)、再巩固、中间状态(对药物不敏感)以及消退(Faliagkas, Rao-Ruiz, & Kindt, 2018)。研究发现, 较少的提取暴露时间(提取次数、提取线索呈现时间)能激活记忆再巩固, 但对于高强度、远期的恐惧记忆则需要通过增加暴露时间才能成功(An, Yang, Chen, Zhang, & Yu, 2018; Hu et al., 2018)。也有研究者发现, 提取阶段只有当预期与实际发生产生不匹配(即预期错误, Prediction error)时才能使记忆去稳定, 适当的预期错误才能开启记忆再巩固(陈伟等, 2018; Sevenster, Beckers, & Kindt, 2013, 2014)。

2 基于记忆再巩固的行为干预范式

20世纪60年代, 有研究者发现在老鼠实验中可以通过提取后施加电击导致记忆遗忘效应(Misanin et al., 1968)。然而直到本世纪初, 这一发现用于治疗情绪障碍疾病的临床潜力才逐渐被公认, 即基于记忆再巩固的干预范式(Brunet et al., 2008; Nader et al., 2000b; Przybyslawski, Roullet, & Sara, 1999)。然而, 电休克疗法或 β 受体拮抗剂如心得安等均有副作用(Kroes et al., 2014; Monfils & Holmes, 2018), 许多在动物研究中用于阻止记忆再巩固的蛋白质合成抑制剂对人体有害, 无法在人类研究中使用。目前大量研究证明, 行为干预作为一种非侵入性的方式能够利用记忆再巩固使新信息融入现有的记忆, 从而更新原始记忆痕迹(Lee, Nader, & Schiller, 2017)。

2.1 传统消退训练干预再巩固

行为干预情绪记忆再巩固研究最多的范式是提取(再激活)消退范式(Reactivation-extinction, Retrieval-extinction), 包括其变式提取暴露范式(retrieval-exposure)。传统消退范式采用的是巴甫洛夫条件反射模型, 如果一个声音(条件刺激, Conditioned stimulus, CS)之前一直与电击(非条件刺激, Unconditioned stimulus, US)配对, 那么反复暴露不伴随电击的声音会逐渐消退对声音的恐惧, 这也是临床暴露疗法的理论基础。但是传统消退只是建立了一个新的抑制性记忆痕迹联结(CS-no US)与原始恐惧记忆痕迹联结(CS-US)竞争。所以当原始记忆痕迹占优势时, 就会出现恐惧复发, 表现为自发恢复(Spontaneous recovery)、重建(Reinstatement)、续新(Renewal)和再习得(Reacquisition)等恐惧返回的行为特征(曾祥星, 向燕辉, 杜鹃, 郑希付, 2014)。而提取消退范式是通过一个单独的 CS 试次进行提取使记忆进入不稳定状态, 随后在再巩固时间窗内进行传统消退。该范式首先由 Monfils 等人(2009)在动物研究中发现, 随后不久被 Schiller 等人(2010)应用于人类研究(Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Schiller et al., 2010)。后续研究表明这种消退效果在神经和行为水平上都是很持久的, 即使在干预 18 个月后, 基底外侧杏仁核的恐惧记忆痕迹并没有恢复, 恐惧行为反应也很低(Bjorkstrand et al., 2015)。

2.2 其他行为方式干预再巩固

除了提取消退范式外还有其他行为干预记忆再巩固的方法, Golkar, Tjaden 和 Kindt (2017)通过在再巩固时间窗内进行替代消退(vicarious extinction), 即在再巩固时间窗内向被试呈现一段陌生人接受消退训练的视频, 同样可以起到更新原始记忆痕迹的效果(Golkar et al., 2017)。Agren, Bjorkstrand 和 Fredrikson (2017)在再巩固时间窗内通过言语指导被试进行消退训练后发现, 想象消退(imaginal extinction)也能够干预记忆再巩固(Agren et al., 2017)。Goltseker 等人(2017)做了一个动物研究, 先让小鼠习得对可卡因(cocaine)的成瘾记忆, 随后通过在再巩固时间窗内将原本吸食的可卡因(产生生理愉悦体验)换成氯化锂(产生生理厌恶体验)这种反条件作用(counterconditioning)操作后, 成功消退了小鼠对可卡因的成瘾记忆(Goltseker, Bolotin, & Barak, 2016)。值得注意的是, 与药物干预再巩固不同, 这些行为干预再巩固范式中, 原始记忆痕迹并没有被“擦除” (erased), 而是整合了新信息, 更新了原始记忆痕迹。当然, 除了整合新信息, 行为干预还可以通过参与认知任务来干预再巩固, James 等人(2015)发现与单独激活创伤记忆片段或者玩“俄罗斯方块”游戏相比, 在重新激活创伤记忆片段后让被试玩“俄罗斯方块”游戏可以减少被试对创伤记忆的闪回, 可能因为“俄罗斯方块”游戏是一个视觉空间任务, 该任务与记忆再巩固依赖相同的神经资源, 所以玩“俄罗斯方块”游戏时与记忆再巩固相互竞争神经资源, 干扰了创伤记忆的再巩固(James et al., 2015)。在该研究中测试指标是侵入性记忆, 所以并不能说这种行为干预会使记忆无法提取, 而只能说影响记忆的无意识提取(Lee et al., 2017)。这

些研究表明, 行为干预再巩固更新记忆是非侵入地修改情绪记忆的一个可行途径。

2.3　临床被试研究

迄今为止, 采用临床被试的行为干预再巩固更新记忆研究还较少。我国研究者首次将提取消退范式应用于药物戒断后的海洛因成瘾患者, 结果表明干预后能减少患者对线索诱导海洛因的毒品渴望(craving), 效果至少持续半年(Xue et al., 2012)。Gemeroth 等人(2017)研究表明, 记忆重新激活后让患者重新暴露在尼古丁线索下会降低对尼古丁的渴望, 并显著地降低了尼古丁成瘾者的吸烟行为(Germeroth et al., 2017)。在酒精成瘾患者的临床研究中, 有研究者采用真实的酒精饮料诱导记忆重新激活, 让患者拿起酒精饮料, 快要喝下去时上前阻止, 而控制组则是允许喝非酒精饮料或者不阻止喝酒精饮料, 10 分钟后进行反条件作用干预。结果表明预期错误提取加反条件作用干预组显著减少了对酒精线索的注意力偏向(Attentional bias)、渴望、与评估(Das, Gale, Hennessy, & Kamboj, 2018; Das, Lawn, & Kamboj, 2015)。Iyadurai 等人(2018)发现, 让 PTSD 患者在记忆重新激活后 6 小时内进行认知干预(玩“俄罗斯”方块游戏)可以减少患者对创伤事件的侵入性记忆(Iyadurai et al., 2018)。在对蜘蛛恐怖症患者的临床研究中发现提取后进行暴露干预能够减少对蜘蛛的恐惧表达, 且效果持续 6 个月以上, 表现为杏仁核激活减少以及促进趋向行为(Bjorkstrand et al., 2017)。也有一些临床研究出现不一致的结果, 有研究者在飞行恐惧症患者中用记忆激活后实施暴露疗法的干预来治疗, 结果发现治疗组与控制组相比在临床诊断治疗结果上无差异, 但有显著降低生理指标(心率和皮肤电) (Maples-Keller et al., 2017)。Shiban, Brutting, Pauli 和 Muhlberger (2015)利用虚拟现实技术对患者进行提取暴露干预, 结果表明提取暴露组与传统暴露组没有显著差异, 两组都能改善对蜘蛛的回避行为(Shiban et al., 2015)。

3　实验室研究成果应用于临床治疗

行为干预记忆再巩固范式作为一种非侵入性的修改原始记忆痕迹手段, 有其得天独厚的优势, 在治疗情绪记忆障碍疾病上具有极大的应用前景。虽然已有研究者尝试将其引入临床治疗并取得一定的成果, 但还无法形成一种适用范围广, 疗效显著的治疗方法, 基础向临床转化还面临着诸多挑战。

3.1　基础研究与临床应用的关系

基础研究关注内在原理以及机制研究, 但由于实验中严格控制着无关变量, 导致其不适合直接照搬到临床。而临床应用关注的是治疗效果, 但针对精神障碍疾病的行为治疗往往只知道如何治疗有效, 并不知道原理, 导致不同医生使用效果不同或者只适用个别患者, 难以推广(Elsey & Kindt, 2017)。但是, 研究与临床并不是相互割裂, 而是互相促进的。一方面, 实验室研究的成果有利于更加清晰的了解行为干预再巩固的机制, 为临床治疗提供理论指导, 另一方面, 临床治疗中的技术手段, 个案的治疗研究都有助于启发基础研究的研究方向, 促进研究领域的发展。

基础动物研究可以通过各种侵入性技术手段研究细胞分子机制, 人类研究可以通过神经影像学技术研究相关脑区激活与神经环路, 这些实验室研究都有利于揭示行为干预记忆再巩固的内在机制, 凸显出其临床应用价值及其优势性。研究发现大鼠外侧杏仁核中锌指蛋白 225 (zine finger protein 255, Zif268)活性能够很好地反应出再巩固引起的突触可塑性变化, 相比于传统消退组, 提取消退组外侧杏仁核中 Zif268 显著活跃(Diaz-Mataix, Ruiz Martinez, Schafe, LeDoux, & Doyere, 2013)。采用光遗传学技术对小鼠大脑神经研究表明, 恐惧记忆提取会使早期依赖前额叶皮层到杏仁核的神经回路发生改变, 转为依赖前额叶到丘脑室旁核(paraventricular, PVT), 再由 PVT 到部分杏仁核的环路(Do-Monte, Quinones-Laracuente, & Quirk, 2015)。在人类 fMRI 研究中发现, 相比于传统消退组, 提取消退减少腹内侧前额叶的参与, 前额叶与杏仁核的功能联接很弱, 杏仁核激活降低(Schiller, Kanen, LeDoux, Monfils, & Phelps, 2013)。但是, 现有的研究证据还很难澄清行为干预记忆再巩固更新原始记忆的内在机理, 未来基础研究还需要结合多学科、多手段进行机制探索。

很多基于临床的观察研究对基础研究具有启发意义。一项对临床患者的回溯性研究为行为干预再巩固的生态有效性提供了间接证据, 研究采访了同时经历 2005 年卡特里娜飓风和 2008 年古斯塔夫飓风的新奥尔良年轻人, 发现在古斯塔夫

飓风一个月后，受其影响较小的参与者对之前卡特里娜飓风的负面记忆较少，由此引发的 PTSD 症状也较低(Weems et al., 2014)。在这一自然事件中，受古斯塔夫飓风影响较小的人(提取强度恰好满足再巩固边界条件)相当于重新激活了对卡特里娜飓风的创伤记忆，使其不稳定容易受干扰，验证了记忆再巩固的存在。现有的临床治疗方案有的可能也是基于记忆再巩固更新机制，如眼动脱敏与再加工(Eye movement desensitization and reprocessing, EMDR)治疗包含创伤记忆再激活和使用干扰物(侧眼运动)，用于减轻 PTSD 患者的焦虑、抑郁与分离症状(Shapiro, 2002)。在针对暴力犯罪的受害人的恢复性司法(restorative justice)治疗过程中，让受害者面对犯罪者(在安全的空间里)可能会引发创伤事件的重新激活，之后期望与现实的不匹配允许记忆更新，导致其对事件相关的负性情绪减少，且效果持久(Bolitho, 2017)。

3.2 临床转化工作新进展

目前已有少数研究者在临床转化工作中做出了大胆尝试，首批直接应用于临床治疗的是药物干预再巩固范式，阿姆斯特丹大学 Merel Kindt 教授及其团队是目前世界上最早使用心得安干预记忆再巩固直接治疗蜘蛛恐惧症、飞行恐惧症、猫恐惧症和 PTSD 的团队之一，其突破性的工作使得这一方向的研究(包括药物干预和行为干预)获得了极大的鼓舞。Kindt 和 van Emmerik (2016)报告了 4 个 PTSD 患者的治疗病例个案，其中 3 例患者仅仅经过一两次干预后恐惧症状急剧下降，另外一个相对复杂的案例干预无效，但总体上取得了另人惊叹的成果。目前该团队仍持续在更大的范围内进行临床治疗试验。而在行为干预再巩固的临床应用转化方面，有研究者通过引导患者产生认知的不匹配(预期错误)重新激活原始记忆后，采用认知行为疗法使被试承认接受这种不匹配，发现这种干预方式能够减少认知−情感−行为的负性模式(Meir Drexler & Wolf, 2018)。在对患 PTSD 的退伍老兵治疗中，研究者先让患者复述创伤性事件作为记忆再激活，之后让患者跳出回忆，回到当前，想象自己在电影院里，以第三视角观看创伤事件(黑白画面呈现)，结果发现大多数治疗的患者不再符合 PTSD 的诊断标准(Gray, Budden-Potts, & Bourke, 2017)。这些临床转化的开创性工作为后续的研究提供了宝贵的经验，让人们对这一技术的最终应用充满希望。

但同时也暴露出了一些问题，一些治疗可能对情况更复杂的患者无效，这是因为实验室研究中的记忆和临床患者的记忆存在显著的强度差异。研究发现，近期记忆回忆在一定程度上是通过第二型组蛋白乙酰酶(Histone Deacetylase 2, HDAC2)的 s-亚硝基化和组蛋白乙酰化调节海马神经突触可塑性介导的，而在远期记忆(1 个月以上，大鼠)中却缺失(Graff et al., 2014)。但这并不代表行为干预远期记忆再巩固无效，Khalaf 等人(2018)研究发现有效的远期记忆衰减伴随着记忆的重新激活，引发齿状回中神经元的持续活动，这说明原始恐惧记忆痕迹对远期记忆的衰减起积极作用。Graff 等人(2014)在再巩固过程中使用 HDAC2 靶向抑制剂促进远期记忆持续衰减，这种干预是在表观遗传学上启动了与神经可塑性相关的基因表达，同时伴随更高的代谢、突触和结构可塑性。所以，结合药理学或基因的表观遗传学技术配合提取线索的行为操作或许是未来治疗远期记忆创伤的一种选择。

此外，大多数行为干预记忆再巩固的临床治疗应用只是个案，缺乏科学的疗效对比，很难体现新治疗手段的优势。另外，即使是在临床诊断方面，相关精神障碍疾病的诊断标准也是十分复杂的，所属类别及其严重程度与个体差异、创伤经历以及伴随症状有关。因此在基础研究向临床应用转化过程中，一方面应该关注症状而不是关注精神疾病种类，行为干预情绪记忆再巩固解决的是患者的侵入性记忆以及情绪反应，只要出现该症状的精神疾病都在临床研究范围内；另一方面基础研究者应该关注临床治疗的实际情况，增加与临床医生的交流对话，考虑治疗过程中患者的个体独特性，结合现有心理治疗方案进行研究。

3.3 临床转化仍然存在的挑战

目前，行为干预记忆再巩固范式在从实验室走向临床应用的转化过程中，面临的最大挑战就是如何瞄准特定的原始记忆痕迹，通过再激活使其重回不稳定的状态(记忆去稳定)。

记忆的形成最初依赖海马体内快速的突触可塑性，并逐渐在新皮质网络(neocortical networks)中得到巩固，形成长期记忆。然而，支持新皮质记忆巩固的痕迹和回路至今仍是未知的，目前也没有测量方法来准确测量大脑皮层储存的记忆信息

有多少，是什么。Kitamura 等人(2017)研究发现，通过海马−内嗅皮质网络和基底外侧杏仁核的输入，新皮质前额叶记忆痕迹细胞(engram cells)在最初的学习过程中迅速生成。随着时间的推移，额叶前部记忆痕迹细胞在海马记忆痕迹细胞的支持下其功能逐渐成熟，海马记忆痕迹细胞逐渐沉默，但负责恐惧记忆的基底外侧杏仁核的记忆痕迹细胞则维持着。行为干预记忆再巩固是否能激活杏仁核的恐惧记忆痕迹细胞，激活多少原始记忆痕迹，还需要进一步研究。

临床患者经历的创伤性事件往往具备多线索刺激，各种刺激还分为主要刺激、次要刺激和泛化刺激，这大大加大了实践难度。研究表明不同的提取方式(CS 提取、US 提取、抽象概念提取等)对原始记忆痕迹的激活存在差异(Soeter & Kindt, 2015; Xue et al., 2017)。在成瘾记忆的研究中发现，使用成瘾药物(US)提取比相关线索(CS)提取效果好，相比 CS 提取组，β-肾上腺受体破坏了更多的 CS-US 联结, US 提取后发现更多的 CREB (一种结合蛋白)在整个杏仁核和海马体激活，但 CS 提取组只发现在背侧杏仁核和海马体 CA1 区激活(Huang, Zhu, Zhou, Liu, & Ma, 2017; Zhu et al., 2018)。

另外，记忆去稳定阶段作为记忆再巩固过程的门户，如何深入其机制研究，以此来打破记忆再巩固边界条件，也具有极大的挑战性。记忆去稳定的实质是蛋白质降解，研究发现突触后蛋白在海马内的降解是通过多聚泛素化(polyubiquitination)来实现的，记忆提取后立即将蛋白酶体抑制剂注入到海马 CA1 区域可以防止茴香霉素引起的记忆损伤以及恐惧记忆的消退，这表明依赖泛素蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)的蛋白质降解是恐惧记忆去稳定过程的基础(Lee et al., 2008)。所以弄清何种情况记忆会去稳定，通过人为调控使记忆达到去稳定的条件，从而解除边界条件的限制，是目前面临的一大难点。

这些问题表明，关于记忆去稳定的特定神经递质系统和神经机制，大脑中长时记忆储存的动态过程，仍有丰富的研究领域有待挖掘。

4　总结与展望

目前对于行为干预情绪记忆再巩固的研究还存在不少争议，甚至有部分研究者质疑记忆再巩固阶段的存在，他们认为记忆再巩固并不是对于实验结果的唯一解释，甚至直接使用传统的记忆编码加工理论就可以解释实验结果(Elsey et al., 2018)。不单是理论解释层面，在该范式的优势性上也遭到了质疑，研究发现先进行消退训练后再提取记忆(消退提取)以及逐渐减少电击的消退训练(逐渐消退)均能减少恐惧记忆的自发恢复与重建效应，与提取消退一样具有抑制恐惧复发的效果(Gershman, Jones, Norman, Monfils, & Niv, 2013; Telch., York., Lancaster., & Monfils., 2017)。对此，应该更加注重行为干预记忆再巩固的内在机制原理研究，以行为生理学证据为基础，在神经生理以及细胞分子层面直接证明该范式的有效性以及优越性。结合临床转化所遇到的问题，今后的研究可以关注以下几个方面。

4.1　探索准确可行的外显指标

记忆再巩固研究始终挥之不去的一个问题就是缺乏相应的指标(read-out)，目前还没有找到一个真正意义上可以指示记忆去稳定的或者确定记忆可以去稳定的实时指标(Kindt, 2018)。大部分研究都还只是停留从实验结果的差异反推证明变量操作的有效性，进而间接证明了记忆进入再巩固。虽然各项研究从实验设计上都可以严密的推论出记忆再巩固过程的存在，记忆再巩固过程也可以解释一系列研究结果，体现出强有力的一致性，但是由于缺乏指标，仍无法直接自证。对去稳定指标的探索应建立在对记忆去稳定的机制原理的研究基础上，这个指标可以是行为层面、神经层面甚至是分子层面，但必须是实时、外显的，这样才有利于临床的转化。

相关神经递质研究或许可以为指标的建立提供启示。谷氨酸(Glutamate)是记忆去稳定中最重要的神经递质之一，谷氨酸在记忆巩固过程中的重要作用及其在 NMDA 受体(N-甲基-D-天冬氨酸受体)中的活性，使其在记忆巩固中的作用得到了进一步的研究。研究发现，在基底外侧杏仁核注射 GluN2A-NMDA (NMDA 受体中的一种调节性亚基)受体抑制剂可以阻止恐惧记忆再次稳定，但注射 GluN2B-NMDA (另一种调节性亚基，与 GluN2A 结构同源)受体抑制剂则可以阻止恐惧记忆去稳定，两者在去稳定和再次稳定过程出现了双重解离功能(Milton et al., 2013)。一种新兴的理论认为，GluN2A/ GluN2B 比例介导着边界条件，

GluN2A/GluN2B 比例高则对记忆去稳定有抵抗作用，只有降低 GluN2A/ GluN2B 比例才能使记忆去稳定(Zhang, Haubrich, Bernabo, Finnie, & Nader, 2018)。这或许可以成为判断记忆是否去稳定的一个标准。另外，Lim 等人(2018)研究发现去稳定涉及海马 CA1 神经元内的 β-肾上腺素，作用机理是通过增加神经元的兴奋性引发记忆去稳定的。未来研究需要进一步深入研究，这一问题的解决需要继续研究再巩固干预的生物机制、神经机制，并将其与行为机制相结合进行探索，进而建立具备信度、效度和敏感度的指标。

4.2 引发记忆再巩固的最佳手段

关于行为干预记忆再巩固的基础研究已经证明记忆进入再巩固过程需要满足一定的边界条件，其次记忆再巩固理论本身还存在着许多限制，如线索的特异性问题(行为干预只能作用于提取时所用的线索，对其他线索无效) (曾祥星，杜鹃，王凯欣，郑希付，2015)，所以提取阶段对于行为干预再巩固范式来说显得及其重要。目前有研究者认为，提取时产生新异性(novelty)是引发记忆再巩固的关键，记忆再巩固更新机制可能代表一种有价值的适应性认知功能，用于维持记忆相关性和适当的行为控制，新异性的存在是记忆更新的动力(Wideman, Jardine, & Winters, 2018)。在理论层面，Gershman, Monfils, Norman 和 Niv (2017)提出了记忆修改的潜在原因理论(Latent Cause Theory)，该理论认为记忆再巩固的产生是由联结学习(associative learning)和结构学习(structure learning)两种机制相互作用，当个体遇到一个意外事件时，他首先会尝试推测产生这个意外事件的原因是什么，当大脑认为是一个旧的原因时，会引发记忆的再巩固从而改变原始记忆，当大脑认为是一个新的原因时，则会形成一个新的记忆。研究者认为这个理论模型可以解释记忆再巩固的性质及其边界条件(Gershman et al., 2017)。未来研究可以从新异性角度出发，整合现有的理论计算模型，形成一套有效的提取机制。

另外从临床操作的角度出发，虽然在实验室中可以通过各种实验设计方法去调控边界条件，但是临床应用中边界条件的调控就具备一定的难度。一方面，对于记忆相关因素的边界条件，我们无法在临床患者中进行操作，只能去进行准确的评估界定，这就需要一套标准化的方法，确定患者的创伤记忆年龄、强度等；另一方面，对于再激活相关因素，也就是重新激活记忆去稳定的操纵上，需要考虑临床治疗的复杂性。例如让人类被试产生预期错误的设置上，由于临床患者产生的创伤性记忆往往比实验室产生的更强烈，且包含无数的线索联结，所以如何设计合适的激活记忆方案令患者产生适当预期错误也是研究急需解决的问题。

4.3 记忆再巩固的行为干预方法

与药物干预原理相似，行为干预的最终目的都是阻止原始记忆痕迹的蛋白质合成，只不过达到目的的途径不一样。药物干预是通过药物直接或间接作用于细胞内蛋白质的合成，如 β-肾上腺能受体阻断剂(心得安)通过干扰去甲肾上腺素活动，影响通过蛋白激酶(protein kinase, PKA)引发的 CREB 磷酸化，进而阻止蛋白质合成。而行为干预通常是通过整合新信息或者占用认知资源的方式干扰原始记忆痕迹的重新稳定。自然环境中去稳定的记忆会进行再次稳定，这个过程会受外界环境影响，消退、增强或修改原始记忆。行为干预记忆再巩固范式正是模拟自然环境的记忆更新机制，通过人为操作再激活记忆使其去稳定，在记忆重新恢复稳定的过程中施加行为干预。所以理论上记忆再巩固时间窗内施加不同行为干预也可以使原始记忆走向不同的方向。在对陈述性记忆的研究中也提供了证据，多数研究发现在记忆提取之后施加压力(post-reactivation stress)，能够增强陈述性记忆再巩固的效果，表现为陈述性记忆的回忆量增加(Bos, Schuijer, Lodestijn, Beckers, & Kindt, 2014)。还有研究发现如果在记忆提取后进行新信息的学习(与原始信息完全无关)能够破坏陈述性记忆的再巩固，表现为回忆量减少，如果在记忆提取后进行干扰信息的学习(与原始信息相关联)则能够修改原始记忆，使被试产生错误记忆(Chan & LaPaglia, 2013)。

此外，在基于条件性恐惧记忆的研究中，行为干预再巩固范式可以抑制恐惧记忆返回，但对于刺激的陈述性记忆保留完整(Lee et al., 2017)。而在陈述性记忆研究中，行为干预再巩固范式却可以影响陈述性记忆本身(Moyano, Diekelmann, Pedreira, & Forcato, 2019)。这两类研究在记忆提取阶段上差异不大，区别在于干预阶段，条件性恐惧记忆研究往往采用消退训练、反条件作用和

认知任务(俄罗斯方块)进行干预，而陈述性记忆研究采用的是干扰信息进行干预。所以，未来研究除了探索不同行为干预手段对原始记忆更新方向的影响，还需关注行为干预手段对于不同记忆类型的作用。此外，恐惧的泛化作为生物的自我保护机制，其正常发挥的作用有利于个体规避风险，但在相关精神疾病中病态的过度泛化(一朝被蛇咬十年怕井绳)也是需要治疗的(Xu et al., 2018)。因此行为干预再巩固如何影响泛化，也是未来一个有意义的研究方向。

4.4　基础研究范式应该更加生态化

要想让基础研究为临床治疗提供更好的理论指导，需要建立更加复杂的贴近临床的研究模型。遵循由简单到复杂的研究路线，先从基础研究中的简单模型到复杂模型，再过渡到临床中较为简单可控的疾病入手(如对单一事物产生的特定恐惧症)，最后到复杂的精神疾病(如创伤后应激障碍) (Visser et al., 2018)。随着对于记忆系统研究的深入，基于动态网络模型，结合多种记忆类型进行记忆研究可能是未来的研究趋势。多重记忆系统理论(multiple memory systems theory, MMS)一直是记忆研究的主流，理论假设大脑储存信息的基础是许多模块独立并行活动的，每个模块具有不同的属性、动力学和神经基础。然而，最近的实证结果表明，记忆系统并不总是分离的，由单个记忆系统形成的表征可以促进多种类型的记忆驱动策略。动态网络模型(dynamic network model)认为，记忆网络可以根据环境需求重新配置或临时耦合，在此背景下，特定记忆系统下的神经网路可以作为一个独立的单元，也可以作为更高阶的元网络(meta-network)集成组件(Ferbinteanu, 2019)。

虽然有研究者采用多线索跨通道的复杂模型(Li et al., 2017)，但相对真实创伤场景还是有很大的差距。创伤电影范式也是实验室常用的模拟真实创伤的方法，其优点在于生态效度高，且可以测量非自主回忆指标(侵入性记忆)，但是电影片段产生的恐惧反应难以确定应激源，较难测量自主回忆指标(自发恢复、重建等)。因此，寻找既能模拟真实场景又容易操控变量的基础研究范式是今后的研究重点。最近有研究者尝试结合条件恐惧(fear conditioning)和创伤电影(traumatic film)，使用创伤电影片段作为US，在测试阶段既可以测量自主回忆指标和非自主回忆指标(Brueckner, Lass-Hennemann, Wilhelm, Ferreira de Sa, & Michael, 2019; Wegerer, Blechert, Kerschbaum, & Wilhelm, 2013)。这是一种新型范式，具备原有两种范式的优点，但其验证和应用还有很大的探索空间。未来研究可以尝试将其应用于行为干预记忆再巩固研究中，即提高了生态效度，又能直接延用以往研究成果。

综上，虽然行为干预再巩固范式在其内在机制原理以及临床转化方面都存在许多亟待解决的问题，但我们对其持乐观态度。如果能够克服重重障碍，将基于记忆再巩固的行为干预方法作为情绪障碍的治疗手段，那么它们将是第一批直接从基础神经科学研究中衍生出来的心理健康治疗方法之一，这无疑是科学研究的一次重大胜利。

参考文献

曹杨婧文, 李俊娇, 陈伟, 杨勇, 胡琰健, 郑希付. (2019). 条件性恐惧记忆消退的提取干预范式及其作用的神经机制. *心理科学进展, 27*(2), 268–277.

陈伟, 李俊娇, 曹杨婧文, 杨勇, 胡琰健, 郑希付. (2018). 预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用. *心理学报, 50*(7), 739–749.

胡静初, 张蔚欣, 陈小婷, 王文清, 王子洁, 庄楚群, ... 郑希付. (2019). 远期恐惧记忆再巩固更新机制的线索选择性特点. *心理学报, 51*(3), 316–323.

曾祥星, 杜娟, 王凯欣, 郑希付. (2015). 记忆再巩固的时间动态性及其生物学机制. *心理科学进展, 23*(4), 582–590.

曾祥星, 向燕辉, 杜娟, 郑希付. (2014). 条件性恐惧记忆提取消退干预范式. *心理科学进展, 22*(3), 431–438.

Agren, T. (2014). Human reconsolidation: A reactivation and update. *Brain Research Bulletin, 105*, 70–82.

Agren, T., Bjorkstrand, J., & Fredrikson, M. (2017). Disruption of human fear reconsolidation using imaginal and in vivo extinction. *Behavioural Brain Research, 319*, 9–15.

American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™*. Arlington, VA, US.

An, X., Yang, P., Chen, S., Zhang, F., & Yu, D. (2018). An additional prior retrieval alters the effects of a retrieval-extinction procedure on recent and remote fear memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 11*, 259.

Berntsen, D., & Rubin, D. C. (2002). Emotionally charged autobiographical memories across the life span: The recall of happy, sad, traumatic, and involuntary memories. *Psychology and Aging, 17*(4), 636–652.

Bisson, J. I., Ehlers, A., Matthews, R., Pilling, S., Richards, D., & Turner, S. (2007). Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry, 190*(2), 97–104.

Bjorkstrand, J., Agren, T., Ahs, F., Frick, A., Larsson, E. M., Hjorth, O., ... Fredrikson, M. (2017). Think twice, it's all right: Long lasting effects of disrupted reconsolidation on brain and behavior in human long-term fear. *Behavioural Brain Research, 324*, 125–129.

Bjorkstrand, J., Agren, T., Frick, A., Engman, J., Larsson, E. M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2015). Disruption of memory reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala: An 18-month follow-up. *PLoS One, 10*(7), e0129393.

Bolitho, J. (2017). Inside the restorative justice black box. *International Review of Victimology, 23*(3), 233–255.

Bos, M. G., Schuijer, J., Lodestijn, F., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Stress enhances reconsolidation of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology, 46*, 102–113.

Bouton, M. E. (2000). A learning theory perspective on lapse, relapse, and the maintenance of behavior change. *Health Psychology, 19*(1S), 57–63.

Brueckner, A. H., Lass-Hennemann, J., Wilhelm, F. H., Ferreira de Sa, D. S., & Michael, T. (2019). Cortisol administration after extinction in a fear-conditioning paradigm with traumatic film clips prevents return of fear. *Translational Psychiatry, 9*(1), 128.

Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research, 42*(6), 503–506.

Chan, J. C., & LaPaglia, J. A. (2013). Impairing existing declarative memory in humans by disrupting reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(23), 9309–9313.

Das, R. K., Gale, G., Hennessy, V., & Kamboj, S. K. (2018). A prediction error-driven retrieval procedure for destabilizing and rewriting maladaptive reward memories in hazardous drinkers. *Journal of Visualized Experiments,* (131), e56097.

Das, R. K., Lawn, W., & Kamboj, S. K. (2015). Rewriting the valuation and salience of alcohol-related stimuli via memory reconsolidation. *Translational Psychiatry, 5*, e645.

Diaz-Mataix, L., Ruiz Martinez, R. C., Schafe, G. E., LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Current Biology, 23*(6), 467–472.

Do-Monte, F. H., Quinones-Laracuente, K., & Quirk, G. J. (2015). A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature, 519*(7544), 460–463.

Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy, 38*(4), 319–345.

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiology of Learning and Memory, 142*(Pt A), 108–117.

Elsey, J. W. B., van Ast, V. A., & Kindt, M. (2018). Human memory reconsolidation: A guiding framework and critical review of the evidence. *Psychological Bulletin, 144*(8), 797–848.

Faliagkas, L., Rao-Ruiz, P., & Kindt, M. (2018). Emotional memory expression is misleading: Delineating transitions between memory processes. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 19*, 116–122.

Ferbinteanu, J. (2019). Memory systems 2018 - Towards a new paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory, 157*, 61–78.

Germeroth, L. J., Carpenter, M. J., Baker, N. L., Froeliger, B., LaRowe, S. D., & Saladin, M. E. (2017). Effect of a brief memory updating intervention on smoking behavior: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry, 74*(3), 214–223.

Gershman, S. J., Jones, C. E., Norman, K. A., Monfils, M. H., & Niv, Y. (2013). Gradual extinction prevents the return of fear: Implications for the discovery of state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 7*, 164.

Gershman, S. J., Monfils, M. H., Norman, K. A., & Niv, Y. (2017). The computational nature of memory modification. *Elife, 6*, e23763.

Golkar, A., Tjaden, C., & Kindt, M. (2017). Vicarious extinction learning during reconsolidation neutralizes fear memory. *Behaviour Research and Therapy, 92*, 87–93.

Goltseker, K., Bolotin, L., & Barak, S. (2016). Counterconditioning during reconsolidation prevents relapse of cocaine memories. *Neuropsychopharmacology, 42*(3), 716–726.

Graff, J., Joseph, N. F., Horn, M. E., Samiei, A., Meng, J., Seo, J., ... Tsai, L. H. (2014). Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell, 156*(1-2), 261–276.

Gray, R., Budden-Potts, D., & Bourke, F. (2017). Reconsolidation of traumatic memories for PTSD: A randomized controlled trial of 74 male veterans. *Psychotherapy Research, 29*(5), 621–639.

Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of

emotional memory. *Trends in Cognitive Sciences, 5*(9), 394–400.

Holmes, E. A., & Mathews, A. (2010). Mental imagery in emotion and emotional disorders. *Clinical Psychology Review, 30*(3), 349–362.

Hu, J., Wang, W., Homan, P., Wang, P., Zheng, X., & Schiller, D. (2018). Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Scientific Reports, 8*(1), 8848.

Huang, B., Zhu, H., Zhou, Y., Liu, X., & Ma, L. (2017). Unconditioned- and Conditioned- stimuli induce differential memory reconsolidation and beta-AR-Dependent CREB activation. *Frontiers in Neural Circuits, 11*, 53.

Iyadurai, L., Blackwell, S. E., Meiser-Stedman, R., Watson, P. C., Bonsall, M. B., Geddes, J. R., ... Holmes, E. A. (2018). Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving tetris computer game play in the emergency department: A proof-of-concept randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry, 23*(3), 674–682.

James, E. L., Bonsall, M. B., Hoppitt, L., Tunbridge, E. M., Geddes, J. R., Milton, A. L., & Holmes, E. A. (2015). Computer game play reduces intrusive memories of experimental trauma via reconsolidation-update mechanisms. *Psychological Science, 26*(8), 1201–1215.

Khalaf, O., Resch, S., Dixsaut, L., Gorden, V., Glauser, L., & Graff, J. (2018). Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation. *Science, 360*(6394), 1239–1242.

Kindt, M. (2018). The surprising subtleties of changing fear memory: A challenge for translational science. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 373*(1742).

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neurosci, 12*(3), 256–258.

Kindt, M., & van Emmerik, A. (2016). New avenues for treating emotional memory disorders: Towards a reconsolidation intervention for posttraumatic stress disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 6*(4), 283–295.

Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., ... Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science, 356*(6333), 73–78.

Kroes, M. C., Tendolkar, I., van Wingen, G. A., van Waarde, J. A., Strange, B. A., & Fernandez, G. (2014). An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nature Neuroscience, 17*(2), 204–206.

Lee, J. L. C. (2009). Reconsolidation: Maintaining memory relevance. *Trends in Neurosciences, 32*(8), 413–420.

Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An update on memory reconsolidation updating. *Trends in Cognitive Sciences, 21*(7), 531–545.

Lee, S. H., Choi, J. H., Lee, N., Lee, H. R., Kim, J. I., Yu, N. K., ... Kaang, B. K. (2008). Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science, 319*(5867), 1253–1256.

Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Wu, W., Jie, J., Xu, L., & Zheng, X. (2017). Moderate partially reduplicated conditioned stimuli as retrieval cue can increase effect on preventing relapse of fear to compound stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*, 575.

Lim, C. S., Kim, J. I., Kwak, C., Lee, J., Jang, E. H., Oh, J., & Kaang, B. K. (2018). ß-Adrenergic signaling is required for the induction of a labile state during memory reconsolidation. *Brain Research Bulletin, 141*, 50–57.

Maples-Keller, J. L., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Odenat, L., Post, L., ... Rothbaum, B. O. (2017). Targeting memory reconsolidation to prevent the return of fear in patients with fear of flying. *Depress Anxiety, 34*(7), 610–620.

McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science, 287*(5451), 248–251.

Meir Drexler, S., & Wolf, O. T. (2018). Behavioral disruption of memory reconsolidation: From bench to bedside and back again. *Behavioral Neuroscience, 132*(1), 13–22.

Milton, A. L., Merlo, E., Ratano, P., Gregory, B. L., Dumbreck, J. K., & Everitt, B. J. (2013). Double dissociation of the requirement for GluN2B- and GluN2A-containing NMDA receptors in the destabilization and restabilization of a reconsolidating memory. *The Journal of Neuroscience, 33*(3), 1109–1115.

Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science, 160*(3827), 554–555.

Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*(5929), 951–955.

Monfils, M. H., & Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: Opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *Lancet Psychiatry, 5*(12), 1032–1042.

Moyano, M. D., Diekelmann, S., Pedreira, M. E., & Forcato, C. (2019). Sleep accelerates re-stabilization of human declarative memories. *Neurobiology of Learning and Memory, 162*, 1–8.

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000a). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for

reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*(6797), 722–726.

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000b). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews Neuroscience, 1*(3), 216–219.

Przybyslawski, J., Roullet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of β adrenergic receptors. *The Journal of Neuroscience, 19*(15), 6623–6628.

Robertson, E. M. (2012). New insights in human memory interference and consolidation. *Current Biology, 22*(2), R66–R71.

Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(50), 20040–20045.

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463*(7277), 49–53.

Schiller, D., & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 5*, 24.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science, 339*(6121), 830–833.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learning & Memory, 21*(11), 580–584.

Shapiro, F. (2002). EMDR and the role of the clinician in psychotherapy evaluation: Towards a more comprehensive integration of science and practice. *Journal of Clinical Psychology, 58*(12), 1453–1463.

Shiban, Y., Brutting, J., Pauli, P., & Muhlberger, A. (2015). Fear reactivation prior to exposure therapy: Does it facilitate the effects of VR exposure in a randomized clinical sample? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 46*, 133–140.

Soeter, M., & Kindt, M. (2015). Retrieval cues that trigger reconsolidation of associative fear memory are not necessarily an exact replica of the original learning experience. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 9*, 122.

Telch, M. J., York, J., Lancaster, C. L., & Monfils, M. H. (2017). Use of a brief fear memory reactivation procedure for enhancing exposure therapy. *Clinical Psychological Science, 5*(2), 367–378.

Treanor, M., Brown, L. A., Rissman, J., & Craske, M. G. (2017). Can memories of traumatic experiences or addiction be erased or modified? A critical review of research on the disruption of memory reconsolidation and its applications. *Perspectives on Psychological Science, 12*(2), 290–305.

Visser, R. M., Lau-Zhu, A., Henson, R. N., & Holmes, E. A. (2018). Multiple memory systems, multiple time points: How science can inform treatment to control the expression of unwanted emotional memories. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 373*(1742).

Weems, C. F., Russell, J. D., Banks, D. M., Graham, R. A., Neill, E. L., & Scott, B. G. (2014). Memories of traumatic events in childhood fade after experiencing similar less stressful events: Results from two natural experiments. *Journal of Experimental Psychology: General, 143*(5), 2046–2055.

Wegerer, M., Blechert, J., Kerschbaum, H., & Wilhelm, F. H. (2013). Relationship between fear conditionability and aversive memories: Evidence from a novel conditioned-intrusion paradigm. *PLoS One, 8*(11), e79025.

Wideman, C. E., Jardine, K. H., & Winters, B. D. (2018). Involvement of classical neurotransmitter systems in memory reconsolidation: Focus on destabilization. *Neurobiology of Learning and Memory, 156*, 68–79.

Xu, L., Su, H., Xie, X., Yan, P., Li, J., & Zheng, X. (2018). The topological properties of stimuli influence fear generalization and extinction in humans. *Frontiers in Psychology, 9*, 409.

Xue, Y. X., Chen, Y. Y., Zhang, L. B., Zhang, L. Q., Huang, G. D., Sun, S. C., ... Lu, L. (2017). Selective inhibition of amygdala neuronal ensembles encoding nicotine-associated memories inhibits nicotine preference and relapse. *Biological Psychiatry, 82*(11), 781–793.

Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science, 336*(6078), 241–245.

Zhang, J. J., Haubrich, J., Bernabo, M., Finnie, P. S. B., & Nader, K. (2018). Limits on lability: Boundaries of reconsolidation and the relationship to metaplasticity. *Neurobiology of Learning and Memmory, 154*, 78–86.

Zhu, H., Zhou, Y., Liu, Z., Chen, X., Li, Y., Liu, X., & Ma, L. (2018). ß-Adrenoceptor in the central amygdala is required for unconditioned stimulus-induced drug memory reconsolidation. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 21*(3), 267–280.

Behavioral intervention of emotional memory reconsolidation: From bench to bedside

CHEN Wei[1,2,3]; LI Junjiao[4]; LING Xiaoyi[1]; ZHANG Xiaoxia[1]; ZHENG Xifu[1,2,3]

([1] *School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

([2] *Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

([3] *Guangdong Key Laboratory of Mental Health and Cognitive Science, Guangzhou* 510631, *China*)

([4] *College of Teacher Education, Guangdong University of Education, Guangzhou* 510303, *China*)

Abstract: A consolidated memory trace can go back to an unstable state after reactivation and become susceptible to modulation, as long as it conforms to specific conditions. Memory reactivation serves as opening a short time window for the labile trace of memory be modified before coming into a new round of consolidation which is called the reconsolidation. It provides a transient opportunity to strengthen memories or disrupt undesired and maladaptive memories, so as to open avenues for developing a revolutionary treatment for emotional memory disorders. Behavioral intervention, however, is of especial significance in human studies as well as the clinical translation practice; and has been demonstrated as an effective way to interfere with destabilized memories. However, even in simple laboratory models, the conditions for inducing memory reconsolidation are complex, which highlights difficulties and challenges for clinical translation. We reviewed the main evidence and advances in the behavioral interference of memory reconsolidation, both in the laboratory and clinical practice. Future research can find its way to set up a more ecological experimental model to simulate the actual trauma and to build an optimal procedure to trigger and intervene memory reconsolidation. Additionally, the cooperation of studies of the neurophysiological, cellular and molecular levels is needed to deepen our understanding of the internal mechanism underlying the paradigm.

Key words: memory reconsolidation; behavioral intervention; emotional memory; translational science